

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-179561

(43)Date of publication of application : 26.06.2002

(51)Int.Cl.

A61K 9/70  
A61K 31/4523  
A61K 31/4535  
A61K 47/46  
A61P 29/00  
A61P 43/00

(21)Application number : 2001-328616

(71)Applicant : BIOCHEMICS INC

(22)Date of filing : 26.10.2001

(72)Inventor : MASIZ JOHN J  
CARTER STEPHEN G

(30)Priority

Priority number : 2000 698483 Priority date : 27.10.2000 Priority country : US

## (54) SOLUTION-BASED TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for enabling efficient delivery of a broad range of an active drug ingredient.

SOLUTION: This efficient transdermal drug delivery system for delivering the active ingredient to the bloodstream of a living body is provided. The system comprises the use of a vasodilator, the active ingredient, a permeation enhancer for the active ingredient, etc. The components of the mixture are combined in a manner that dissolves the components into a solution. Thereby, the need for a polymeric binding agent is eliminated and the total molecular weight of the mixture is diminished to improve the penetration and delivery of the active drug molecules.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-179561

(P2002-179561A)

(43) 公開日 平成14年6月26日 (2002.6.26)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70	4 0 1	A 6 1 K 9/70	4 0 1 4 C 0 7 6
31/4523		31/4523	4 C 0 8 6
31/4535		31/4535	
47/46		47/46	
A 6 1 P 29/00		A 6 1 P 29/00	
審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 9 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2001-328616 (P2001-328616)	(71) 出願人	501417103 バイオケミクス、インコーポレイテッド アメリカ合衆国、マサチューセッツ、デン バーズ、ローズウッド ドライブ 99、 スウィート 260
(22) 出願日	平成13年10月26日 (2001. 10. 26)	(72) 発明者	ジョン ジェイ、メイシズ アメリカ合衆国 マサチューセッツ、トッ プフィールド、ハイ ストリート 26
(31) 優先権主張番号	6 9 8 4 8 3	(72) 発明者	スティーヴン ジー、カーター アメリカ合衆国 マサチューセッツ、アン ドーヴァー、フォッセン ウェイ 10
(32) 優先日	平成12年10月27日 (2000. 10. 27)	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓 (外3名)
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 溶液ベースの経皮的薬物送達システム

(57) 【要約】

【課題】 活性薬物成分の広範囲に及ぶ効率的な送達を可能とする方法を提供する。

【解決手段】 本発明は、生体の血流に対して活性成分 (active ingredient) を送達するための効率的な経皮的送達システムを提供する。当該システムは、血管拡張剤 (vasodilator)、活性成分、活性成分のための透過促進剤 (permeation enhancer) 等の使用を含む。混合物の成分は、溶液中へ溶解されるような方法によって混ぜ合わせられ、それによってポリマ結合剤 (polymeric binding agent) の必要性を取り除き、そして混合物のトータル分子量を減少させ、活性薬物分子の浸透 (penetration) 及び送達の効率を向上させる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 輸送部位 (transport site) において生体の皮膚を通して活性成分 (active ingredient) を送達する方法であって、本質的に、

前記輸送部位に対して血管拡張剤 (vasodilator) を適用することによって、前記輸送部位での血流 (blood supply) を増大させるステップ (a)、

前記血流が増大した後、前記輸送部位において皮膚上に 10 前記活性成分を配置するステップ (b)、

前記皮膚に対して透過促進剤 (permeation enhancer) を適用することによって、前記皮膚を通して前記活性成分の浸透を増大させるステップ (c)、

からなる、前記活性成分を送達する方法。

【請求項2】 前記輸送部位における温度と湿度が制御される、請求項1記載の方法。

【請求項3】 前記輸送部位を非通気性材料で被覆することによって、前記温度と湿度が制御される、請求項2 20 記載の方法。

【請求項4】 前記活性成分が溶媒に溶解されている、請求項1記載の方法。

【請求項5】 前記溶媒がアルコールまたは水である、請求項4記載の方法。

【請求項6】 前記血管拡張剤が溶媒に溶解されている、請求項1記載の方法。

【請求項7】 前記溶媒がアルコールまたは水である、請求項6記載の方法。

【請求項8】 ステップ (c) がステップ (b) と同時 30 に行われる、請求項1記載の方法。

【請求項9】 ステップ (c) がステップ (b) の後に行われる、請求項1記載の方法。

【請求項10】 輸送部位 (transport site) において生体の皮膚を通して活性成分 (active ingredient) を送達する方法であって、本質的に、

前記輸送部位に対して血管拡張剤 (vasodilator) を適用することによって、前記輸送部位での血流 (blood supply) を増大させるステップ (a)、 40

前記輸送部位に対して浸透促進剤 (penetration enhancer) を適用するステップ (b)、前記血流が増大された後、前記輸送部位において皮膚上に前記活性成分を配置するステップ (c)、及び前記活性成分の前記皮膚への浸透が引き起こされるステップ (d)、

からなる、前記活性成分を送達する方法。

【請求項11】 生体の皮膚を通して活性成分 (active ingredient) を送達するための経皮 50

的送達システムであって、本質的に、

a. 前記活性成分、  
b. 血管拡張剤 (vasodilator)、及び  
c. 前記皮膚を通した前記活性成分の透過を増大させるための手段、

からなる、前記経皮的送達システム。

【請求項12】 生体の皮膚を通して活性成分 (active ingredient) を送達するための経皮的送達システムであって、

a. 前記活性成分、  
b. 血管拡張剤 (vasodilator)、及び  
c. 前記皮膚を通した前記活性成分の透過を増大させるための手段、

を含み、かつポリマ結合要素 (polymeric binding element) を含まない、前記経皮的送達システム。

【請求項13】 前記活性成分が溶媒に溶解されている、請求項11または12に記載の経皮的送達システム。

【請求項14】 前記溶媒がアルコールまたは水である、請求項13記載の経皮的送達システム。

【請求項15】 前記血管拡張剤が溶媒へ溶解されている、請求項11または12に記載の経皮的送達システム。

【請求項16】 前記溶媒がアルコールまたは水である、請求項15記載の経皮的送達システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、輸送部位 (transport site) において生体の皮膚を通して活性成分 (active ingredient) を送達し、その際に、活性成分に加えて、血管拡張剤 (vasodilator)、透過促進剤 (permeation enhancer) 等を使用する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】経皮的薬物送達は、他の種類の薬物送達に対して多くの利点を提供する。これらの利点は、改良された局所的な特定の薬物送達を包含する。すなわち、経口送達によって引き起こされる胃腸の合併症を避けることができ、薬物の改善された効用、及び安全性についてのセーフティプロフィール (safety profile) を提供する。経皮的薬物送達の方法は、これら及び他の利点を提供するが、一方、すばやく、正確に、信頼性を確保しつつ、予測可能な量の広範囲に及ぶ様々な薬物分子を皮膚を通して送達するシステムは、これまで開発されてこなかった。

【0003】経皮的薬物送達の進歩は、パッチ技術 (patch technology) の周辺に集中されてきた。パッチ技術は、活性成分を表皮に常時接触させた状態で保持が可能かどうかに基づいている。十分な期間

の間、そのような状態で保持されたある薬物分子は、最終的にパッチから、皮膚の中へ、及び小さくかつ不定な程度で、血液の中へ移動する。このように、パッチ技術は、人間の体が皮膚を通して薬物分子を受動的にピックアップすることができるかどうか依存する。パッチ技術を使った経皮的薬物送達は、最近、喫煙者が禁煙するのに手助けすることを進めていく上でのニコチンの送達、狭心症患者のニトログリセリンの送達、代替ホルモン (replacement hormones/例えば、エストロゲン、プロゲステロン、及びテストステロン) の送達、及び乗り物酔い (motion sickness) のためのスコポラミンの送達に適用されてきた。これらの薬物送達システムは、その中に内包された薬物のような活性成分 (active ingredient) をもったパッチを含み、パッチはまた、皮膚に近接させて活性成分を配置するために、皮膚へ取り付けするための貼付剤 (adhesive) を含む。

【0004】パッチ技術は問題が多々ある。初めに、大部分の活性な薬物分子は (先にリストされたものを除いて)、皮膚組織が重大な障壁となるため、皮膚を浸透するのに困難性を有する。事実、薬物分子が血流に到達するためには、それは、角質層 (細胞の特に緻密な層)、真皮 (dermis) 組織層、及び最後に血管の壁を通して、浸透しなければならない。第二に、患者の肥満症、新陳代謝、及び循環効率のような実世界の条件は、パッチベースの (patch-based) 経皮薬物送達の効率をかなり阻害する。第三に、薬物分子の典型的な輸送率は、かなり遅くかつ不定であるため、パッチ技術は、長期に涉りかつノンアキュートな (non-acute) 治療期間を含む条件のためにのみ使用される。最後に、皮膚へのパッチ貼付 (patch adhesion) は、表面的な問題だけでなく、広範囲に渉る皮膚の外傷の原因となることがある。具体的には、最近使用されているほとんどの貼付剤は、その取り外しが炎症及び外傷の原因となることがあるような方法で、かなり強く皮膚に貼付される傾向がある。実際、ある特定の個人に対するその後のパッチは、そのような皮膚への炎症や外傷を最小化するために、しばしば皮膚の異なったエリアへ適用 (貼付) されてきた。

【0005】経皮的薬物送達の効率を増大させる努力において、先行技術は、特定の個々の成分 (浸透促進剤; penetration enhancers) を薬物分子と混合することによって、薬物分子の皮膚への浸透の性能を幾分か向上させることを開示している。例えば、米国特許第4、933、184号公報は、浸透促進剤としてメントールの使用を、米国特許第5、229、130号公報は、浸透促進剤として植物油 (ダイズ油、及び/またはココナッツ油) の使用を、米国特許第4、440、777号公報は、浸透促進剤としてユーカリプトール (eucalyptol) の使用を開示してい

る。

【0006】浸透促進剤と薬物の混合は幾分か皮膚の中への薬物送達の効率と速度を向上させることを助けるけれども、問題はまだ存在する。第一に、前述した浸透促進剤は、受動的で、能動的でない輸送システムを構成する。浸透促進剤は、皮膚の外層を通して、及びより下位の皮膚組織 (the lower skin tissue) の中への薬物の輸送を改善するかもしれないが、血管の壁を通して、及び血流の中への輸送の第2段階をあまり増大させない。第二に、浸透促進剤は化学的に薬物分子に結びつかないので、浸透促進剤の皮膚の中への輸送は、薬物分子が皮膚の中へ浸透したということを必ずしも意味しない。

【0007】米国特許第5、460、821号公報、第5、645、854号公報、及び第5、853、751号公報は、浸透促進剤、化学的血管拡張剤 (chemical vasodilators)、活性薬物成分、及び結合要素 (binding element) を結びつけることによって作られた効率的な経皮的薬物送達システムを開示する。浸透促進剤 (penetrating enhancers) が皮膚の障壁層 (barrier layer) を通して、及び物理的に結合した複合体 (physically associated complex) で浸透することを可能とするによるこれらのシステムの機能は、皮膚の皮層 (dermal layer) の中へ、送達システムの全ての成分を運ぶ。皮膚の皮層において一度、血管拡張剤は皮層において及びその下で、毛細血管及び他の血管を拡張または膨張させるように作用し、システムの適用位置の中へ及びそこから離れて血流 (blood flowing) を増大させる結果となる。ポリマ結合要素 (polymeric binding element) の目的は、結合剤 (binding agent) を提供することだけでなく、血管拡張剤及び活性薬物分子の経皮的リリースのための輸送手段として機能、すなわち後 (post) 角質層浸透を達成することである。

【0008】しかし、ポリマ結合要素は大きな分子量を持ち、皮膚への浸透の性能を阻害または遅らせるかもしれない。第二に、アルコール可溶性血管拡張剤及びアルコール可溶性活性薬品分子は、混合物中でいくつかの結合要素と結合するのが困難でありうる。最後に、いくつかのポリマ結合要素の物理的及び化学的性質の結果として、それらは溶液中で増粘剤として作用し得、それは特定の適用の場面で望まれないかもしれない。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】それゆえ、皮膚を通して、動物と人間を含めた生体の血流 (blood supply) の中へ、活性薬物成分 (active drug ingredient) の広範囲に及ぶ効率的な送達を、効率的にかつ容易に、ポリマ結合要素を使用す

ることなしに可能とする経皮的薬物輸送システムを提供することが、本発明の課題である。

#### 【0010】

【課題を解決するための手段】先行技術の問題は本発明によって克服される。それは、1つまたはそれ以上の活性成分のための、効率的で、予想可能であり、信頼できる活性成分経皮的送達システムを提供する。より具体的には、本発明は、薬物、または治療用または診断用薬剤を皮膚を通して、及び体液の中へ送達する結果を達成するために、複数の機能を果たす性能 (functional capacity) を発揮しうる経皮的薬物送達システムの機能的要素群を結びつける。本発明は、活性薬物分子、及び/または血管拡張剤の溶解性を利用する。そして、本発明によれば、以下の混合物が作られる。すなわち、本発明によれば、i 活性薬物分子が溶媒中へ溶解され、ii 血管拡張剤は活性薬物分子のために使用される溶媒と同じかまたは異なっているもよい溶媒へ溶解され、iii そして浸透促進剤 (penetration enhancer) が加えられる (浸透促進剤は、活性成分または血管拡張剤のいずれかに対しては必ずしも結合しない) ような混合物が作られる。ポリマ結合要素の必要性は取り除かれ、混合物のトータルの分子量を減少させ、薬物を含むがそれに限定されない選択された活性成分の浸透と送達効率を増大させる。

【0011】本発明は、輸送部位 (transport site) において生体の皮膚を通して活性成分 (active ingredient) を送達する方法を提供する。本方法は、本質的に、輸送部位に対して血管拡張剤 (vasodilator) を適用することによって、輸送部位での血流 (blood supply) を増大させるステップ (a)、血流が増大した後、輸送部位において皮膚上に活性成分を配置するステップ

(b)、及び、皮膚に対して透過促進剤 (permeation enhancer) を適用することによって、皮膚を通して活性成分の浸透を増大させるステップ (c) からなる。輸送部位において温度と湿度が制御されるように構成することが可能である。また、輸送部位を非通気性材料で被覆することによって、温度と湿度が制御されるように構成することも可能である。上記のステップ (c) は上記のステップ (b) と同時に行われてもよく、また、ステップ (c) はステップ (b) の後に行われてもよい。

【0012】本発明は、また、輸送部位に対して血管拡張剤 (vasodilator) を適用することによって、輸送部位での血流 (blood supply) を増大させるステップ (a)、輸送部位に対して浸透促進剤 (penetration enhancer) を適用するステップ (b)、血流が増大された後、輸送部位において皮膚上に活性成分を配置するステップ (c)、及び、活性成分の皮膚への浸透が引き起こされるステップ

(d) からなり、輸送部位において生体の皮膚を通して活性成分を送達する方法を提供する。

#### 【0013】

【発明の実施の形態】本発明は、以下の機能群を実行する分子経皮的複合体 (molecular transdermal complex) の創造を含む。すなわち 1) 皮膚浸透; 2) 血管拡張 (vasodilation); 3) 体液の中への (例えば、血液または皮膚組織の中への) 活性薬物分子あるいは薬剤の送達、である。その複合体の構成分子部分群 (component molecular parts) の機能的特性は、複合体の任意の一つまたはそれ以上の構成分子部分内において分配することができ、その結果として、生体の体液の中へまたは組織の中へ活性薬物分子または薬剤の経皮的送達となされる。各送達複合体成分間の機能の分配は、分子にとって当然の多様性による結果でもよく、または、既存の分子を物理的に変形することによって、ある構成分子の中へ所望の特性を意図的に含ませる結果でもよい。この機能の分配の例は、活性薬物分子としての役割も果たす血管拡張剤化合物、浸透薬剤としての役割も果たす血管拡張剤、結合薬剤 (binding agent) としての役割も果たす血管拡張剤、活性薬剤としての役割も果たす浸透薬剤 (penetrating agent)、及び結合薬剤としての役割も果たす浸透薬剤を含むが、それに限定されない。

【0014】化学的血管拡張剤の例は、アセチルコリン、アムリノン、バメタンスルフェート、ベンシ克蘭フマレート、ベンフロジルヘミスクシネート、ベンジルニコチネート、ブフロメジルハイドロクロライド (bufloxedil hydrochloride)、ブフェニンハイドロクロライド、ブタルアミンハイドロクロライド、セチーシルシトレート (cetilidyl citrate)、シクロニケート (ciclonic acid)、シネパジドマレエート、シ克蘭デレート、ジイソプロピルアンモニウムジクロロアセテート、エチルニコチネート、ヘプロニカート (hepronicate)、ヘキシルニコチネート、イフェンプロジルタートレート、イノシトールニコチネート、イソクスプリンハイドロクロライド、カリジノゲナーゼ (kallidinogenase)、メチルニコチネート、メチルサリチレート、ナフチドロフリルオキサレート、ニカメタートシトレート (nicametate citrate)、ニセリトロール、ニコボキシル (nicoboxil)、ニコフラノース、ニコチニルアルコール、ニコチニルアルコールタートレート、酸化窒素、ノニバミド (nonivamide)、オクスペンチフィリン (oxpentifylline)、パパベリン、パパベロリン、ペンチフィリン、パーオキシニトライト、ピナシジン (pinacidil)、ピプラテコール (pipratocol)、プロペントフィルチン (prope

ntofyltine)、ラウバシーネ(raubasine)、スルオクチジル(suloctidil)、テアスプリーネ(teasuprine)、チモキサミンハイドロクロライド、キサンチノールニコチネート、ジアゾキシド、ヒドララジン、ミノキシジル、及びニトロプルシドナトリウムを含むが、それらに限定されない。中心的に作用する薬剤は、クロニジン、クアナベルツ(quanabertz)、及びメチルドーパ(met y l dopa)を含む。アルファアドレナリン受容体ブロック剤(alpha-adrenoceptor blocking agents)は、インドラミン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、及びプラゾシンを含む。アドレナリン作用のニューロンブロック剤(adrenergic neuron blocking agents)は、ベドミジン(bedmidine)、デブリソキン、及びグアナエチジンを含む。ACE阻害剤(ACE inhibitors)は、ベナゼプリル(benazepril)、カプトプリル、シラザプリル(cilazapril)、エナラプリル、フォシノプリル(fosinopril)、リシノプリル(lisinopril)、ペリンドプリル(perindopril)、キナプリル(quinapril)、及びラミプリル(ramipril)を含む。ガングリオンブロック剤(ganglion-blocking agents)は、ペントリニウム、及びトリメタファンを含む。カルシウムチャネルブロック剤(calcium channel blockers)は、アムロジピン(amlodipine)、ジルチアゼム、フェロジピン(felodipine)、イスラジピン(isradipine)、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、及びベラパミルを含む。プロステグランジン(prostaglandins)は、プロスタサイクリン、スロムブクサン(thromboxane) A<sub>2</sub>、ロイコトリエン、PGA、PGA<sub>1</sub>、PGA<sub>2</sub>、PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGD、PGG、及びPGHを含む。アンギオテンシオンII類(angiotensin II)は、サララシンを含む。他の血管拡張剤は、ニトログリセリン、ラベタロール、スラジド(thrazide)、イソソルビドジニトレート、ペンタエスリトールテトラニトレート(pentaerythritoltetranitrate)、ジギタリス、及びジアゾキシドを含む。この要素は専ら血管拡張剤として役割を果たしてもよく、また、浸透剤または活性薬剤のような送達複合体(delivery complex)について他の機能を果たしてもよい。一つまたはそれ以上の血管拡張剤、または化学的に変形された血管拡張剤は、活性薬物分子または薬剤を経皮的に送達することを目的とする配合(formulation)用に、任意の一時に送達複合体において使用してもよい。送達複合体は、変化し及び異なった程度と態様の血管拡張

張を達成するために、同じ複合体において、一つまたはそれ以上の異なった血管拡張剤を含んでもよい。

【0015】送達複合体の第2の要素は、透過(permeation)または浸透(penetration)促進剤として機能する成分である。適当な促進剤は、植物油、オレイン酸、脂肪族鎖状脂質、コレステロール、植物油/アルコール混合物、または、(限定されないが、リポソームの種々の組成物及び製剤を含んだ)それらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。適当な植物油は、マンサク、ピーナッツ油、オリーブ油、サンフラワー油、ダイズ油、モノイ油(monoi oil)、及びマカダミア油を含み、オリーブ油は好ましい。植物油/アルコール混合物に適したアルコールは、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、及びメタノールを含む。イソプロピルアルコールが混合されたオリーブ油は、好ましい植物油/アルコール混合物である。ユーカリプトール(eucalyptol)は、植物油/アルコール混合物のさらなる適切な例である。植物油とアルコールの適当な比率は、約5:1から約1:10の範囲であり、好ましくは1:2である。送達複合体における植物油または植物油/アルコール混合物の適当な量は、約1重量%から約66重量%の範囲内であり、より好ましくは約10重量%から約33.3重量%の範囲内である。この成分は専ら浸透薬剤としての役割を果たしてもよいし、また血管拡張剤または活性薬剤のように送達複合体について他の機能を果たしてもよい。一つまたはそれ以上の浸透薬剤または化学的に変形された浸透薬剤は、薬剤送達複合体における他の構成部分に対して変化する量または比率で、任意の一時に使用してもよい。送達複合体の第3の要素は、活性成分である。“活性成分(active ingredient)”という用語は、ここでは経皮的に送達されることが望まれるいかなる材料または組成物をも示すために使用され、特に、治療薬物、分子、及び診断薬剤を示す。この要素は専ら活性薬剤として役割を果たしてもよく、また、それは血管拡張または浸透のような送達複合体についての他の機能を果たしてもよい。本発明に従って使用される活性成分の例は、アセプトロール、アセタミノフェン、アセトヒドロキサム酸、アセトフェナジン、アシクロビル、アドレノコルチコイド、アルブテロール、アレンドロナート(alendronate)、アロプリノール、アルブラゾラム、アルファヒドロキシリピッド、アルミニウムヒドロキシド、アマンタジン、アンベノニウム、アミロリド、アミノ酸及びアミノ酸ポリマー、カリウムアミノベンゾエート、アミオダロンHCl、アミトリプチリン、アモバルビタール、アンロジピン(amlodipine)、アモキシシリン、アンフェタミン、アンピシリン、アモキシサピン、アンドロゲン、麻酔薬、抗体分子(antibody molecules)、抗凝結薬、抗痙攣剤-ジオンタイプ(di

one-type)、アンチセンス分子(antise-  
nse molecules)、抗甲状腺薬、食欲抑制  
剤、アスピリン、アステミゾル(astemizol-  
e)、アテノロール、アトルバスタチン(atorva-  
statin)、アトロピン(atropine)、ア  
ザタジン(azatadine)、アジスロマイシン  
(azithromycin)、バカンピシリン、バク  
ロフェン、ベクロメタゾン(beclomethaso-  
ne)、ベラドンナ、ベンザゼプリル(benzaze-  
pril)、ベンドロフルメチアジド(bendrof-  
lumethiazide)、ベンゾイルパーオキシaid、  
ベンズチアジド、ベンズトロピン、ベタメタゾン、  
ベタネコール(bethanechol)、ベタキソ  
ロール(betaxolol)HCl、ビペリデン、ビ  
サコジル、ビソプロロール(bisoprolol)/  
HCTZ、ブレオマイシン、ボツリヌス毒素、プロモク  
リプチン、プロモジフェンヒドラミン、ブロムフェニラ  
ミン(brompheniramine)、ブクリジ  
ン、ブデソニド(budesonide)、ブメタニ  
ド、ビュープロピオンHCl、ブスピロン、ブスルファ  
ン、ブタバルピタール、ブタノール、ブタペラジン、ブ  
トコナゾールニトレート、ブトルファノール、カフェイ  
ン、カルシトニン、カルシウムカーボネート、カンプト  
セシン、カブサイチン、カプトプリル、カルバマゼピ  
ン、カルベニシリン、カルビドopa&レボドパ、カルビ  
ノキサミン阻害剤、炭酸脱水酵素、カルボプラチン、カ  
リソプロドール、カロチン、カルフェナジン、カルテオ  
ロールHCl、カスカラ、セファクロール、セフプロキ  
シル(cefproxil)、セフロキシム、セファレ  
キシム、セフラジン、セチリジン(cetirizin-  
e)、クロフェジアノール(chlophedianol)、抱水クロラール、クロラムブシル、クロラムフェ  
ニコール、クロルジアゼポキシド、クロロキン、クロロ  
チアジド、クロロトリアニセン、クロルフェニラミン、  
クロルプロマジン、クロルプロパミド、クロルプロチキ  
セン、クロルタリドン、クロルゾキサゾン、コレステラ  
ミン、シメチジン、シノキサシン、シプロフロキサシ  
ン、シサプライド(cisapride)、シスープラ  
チン(cisplatin)、クラリスロマイシン  
(clarithromycin)、クレマスチン、ク  
リジニウム、クリンダマイシン、クロフィプレート、ク  
ロミフェール(clomiphene)、クロナゼパ  
ム、クロニジン、クロラゼパ酸、クロトリモキサゾール  
(clotrimoxazole)、クロキサシリン、  
クロキサピン、コデイン、コルヒチン、コラーゲン、コ  
ロエスチポール(coloestipol)、共役エス  
トロゲン、避妊薬、コルチコステロン、コルチゾン、ク  
ロルノリン(croornolyn)、シクラシリン、シ  
克蘭デレート、シクリジン、シクロベンザプリン、シ  
クロホスファミド、シクロチアジド、シクリミン、シブ

ロヘプタジン、サイトカイン、ダナゾール、ダリスロン  
(darithron)、ダントロレン、ダブソーン、  
ダウノルビシン、デオキシリボ核酸、デシプラミン-H  
Cl、デスロラタジン(desloratadin-  
e)、デソゲストレル(desogestrel)、デ  
キストロアンフェタミン、デキサメタゾン、デクスクロ  
ルフェニラミン(dexchlorphenirami-  
ne)、デキストロメトर्फアン、ジアゼパン、ジクロ  
フェナクナトリウム、ジクロキサシリン、ジシクロミ  
ン、ジエチルスチルベストロール、ジフルニサル、ジギ  
タリス、ジゴキシム、ジルチアゼン、ジメンヒドリネー  
ト、ジメチンデン、ジフェンヒドラミン、ジフェニドー  
ル、ジフェノキシレート&アトロフィブ(atroph-  
ive)、ジフェニロピラリン(diphenylo-  
pyraline)、ジピラダモール、ジリスロマイシ  
ン、ジソピラミド、ジスルフィラム、ジバルボレックス  
(divalporox)、ドクセートカルシウム、ド  
クセートカリウム、ドクセートナトリウム、ドーパミ  
ン、臭化ドミフェン、ドキサゾシン、ドキシソルピシン、  
ドキシルアミン、ドロナビノール(dronabino-  
l)、酵素群、エナラプリラート、エフェドリン、エビ  
ネフリン、エルゴロイドメシラート(ergoloid  
mesylates)、エルゴノビン、エルゴタミン、  
エリスロマイシン、エリスロポイエチン、共役エストロ  
ゲン、エストラジオール、エストロゲン、エストロン、  
エストロピピュート(estropipute)、エト  
バリン酸(etbarynic acid)、エスクロ  
ルビノール、エチニルエストラジオール、エトプロパジ  
ン、エトサキシミド、エトトイン、エチドロン酸ナトリ  
ウム、エトドラック(etodolac)、ファモチジ  
ン、フェロジピン(felodipine)SR、フェ  
ノプロフェン、フェノテロール、フェンタニール、フマ  
ル酸第1鉄、グルコン酸第1鉄、硫酸第1鉄、フェキシ  
フェナジン(fexofenadine)、フィナステ  
リド(finasteride)、フラボキセート、フ  
レカイミド、フルコナゾール(fluconazol-  
e)、フルオキシセチン、フルフェナジン、フルプレドニ  
ゾロン(fluprednisolone)、フルラゼ  
パム、フルチカゾン(fluticasone)、フル  
チカゾンプロピオネート、フルバスチン(flavas-  
tin)、フルボキサミンマレエート、ホルモテロール  
フマレート、葉酸、ホシノプリル(fosinopri-  
l)、フロセミド、ガバペンチン(gabapenti-  
n)、ガンシクロビル(ganciclovir)、ゲ  
ンフィブロジル(gemfibrozil)、グリメピ  
リド(glimepiride)、グリピジド(gli-  
pizide)、グリブリド(glyburide)、  
グリコピロレート、金化合物、グラナストロンHCl、  
グリセオフィン(griseofuwin)、成長ホル  
モン、グアイフェネシン(guaifenesin)、



グアナベンズアセテート、グアナドレル、グアナチジン、グアンファシン、ハラゼパム、ハロペリドール、ヘパリン、ヘタシリン、ヘキソバルピタール、ヒドララジン、ヒドロクロロチアジド、APAPと共にあるヒドロコドン (hydrocodone with APAP)、ヒドロコルチゾン (コルチゾール)、ヒドロフルネチアジド、ヒドロキシクロロキノン、ヒドロキシジン、ヒヨスチアミン、イブプロフェン、イミプラミン、イデベノン (idebenone)、インダパミド、インドメタシン、イスラジピン (isradipin 10 e)、インシュリン、インターフェロン、イプラトロピウムブロマイド、イオフォキノール (iofoquinol)、鉄-ポリサッカライド、イソエタリン、イソニアジド、イソプロパミド、イソプロテレノール、イソソルビドモノニトレート S. A、イソトレチノイン、イソクスプリン、イスラジピン (isradipin e)、イトラコナゾール (itraconazol e)、イベルメクチン、カオリン&ペクチン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトロラクートロメタミン、ラクツロース、ランゾプラゾール (lansoprazo 20 le)、ラタノプロスト (latanoprost)、レボドパ、レバフロザシン (levaflozacin)、レボノゲストレルレボチロキシ (levonogestrel levothyroxine)、リドカイン、リンコマイシン、リオチロニン、リオトリックス、リシノプリル (lisinopril)、リチウム、ロメフロキサシン (lomefloxacin) HCl、ロベラミド、ロラカルベフ (loracarbef)、ロラタジン (loratadine)、ロラゼパム、ロサルタン (losartan)、ロサルタン/HCTZ、ロバスタチン、ロキサピン (loxapine) スクシネート、リンホカイン、マグネシウムヒドロキシド、マグネシウムスルフェート、マグネシウムトリシリケート、マプロチリン、メクリジン、メクロフェナメート、メドロキシprogステロン、メフロキン (mefloquine) HCl、メラトニン、メレナミックアシッド (melenamic acid)、メロキシカム (meloxicam)、メルファラン、メントール、メフェニトイン、メホバルピタール (mephobarbital)、メプロバネート、メルカプトプリン、メソリダジン、メタプロテレノール、メタキサロン、メトホルミンハイドロクロライド、メタドン、メトアンフェタミン、メタカロン、メタルピタール、メテナミン、メチシリン、メトカルバモール、メトトレキセート、メトスクシミド、メチルクロチンジド (methylchlothinzide)、メチルセルロース、メチルドーパ、メチルエルゴノビン、メチルフェニデート、メチルプレドニゾロン、メチルセルギド (methylsergide)、メチルサリチレート、メトフォルミンHCl、メトクロプラミド、メトラゾン、メトプ 50

ロロール、メトロニダゾール、メキシレチン、ミコナゾールニトレート、ミノキシジル、ミソプロストール (misoprostol)、ミトタン (mitotane)、モクロベミド (moclobemide)、モエキシプリル (moexipril) HCl、モメタゾン (mometasone)、モナミンオキシダーゼ (monamine oxidase) 阻害剤、モルフィン、ムピロシン (mupirocin)、ナブメトン (nabumetone)、ナドロール、ナファゾドン (nafazodone)、ナフシリン、ナリジクス酸、ナプロキセン、麻酔性鎮痛薬、ネドクロミル (nedocromil) ナトリウム、ネファゾドン (nefazodone) HCl、ネオマイシン、ネオスチグミン、ナイアシン、ニカルジピン、ニコチン、ニフェジピン、ニモジピン、ニトラゾキサニド (nitrazoxanide)、ニトレート、ニトロフラントイン (nitrofurantoin)、ニトログリセリン、ニザチジン (nizatidine)、ノミフェンシン、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、ノルフロキサシン、ノルゲスチメート、ノルゲストレル、ニリドリン、ナイスタチン、オフラキサシン、オメプラゾール、オルフェナドリン、オキサシリン、オキサプロジン、オキサゼパム、オキスプレノロール、オキシコドン、オキシメタゾリン、オキシフェンブタゾン、パンクレリパーゼ (pancrelipase)、パントテン酸、パパベリン、パラアミノサリチル酸、パラメタゾン、鎮痛剤、パロキセチン (paroxetine)、ペモリン、ペニシラミン、ペニシリン、ペニシリンー v、ペンタゾシンHCl、ペントバルピタール、ペントキシフィリン、ペプチド及びペプチドフラグメント、ペルゴリッドメシレート (pergolid mesylate)、ペルフェナジン、ペチジン、フェナセチン、フェナゾピリジン、フェニラミン、フェノバルピタール、フェノールフタレイン、フェンプロクモン、フェンスクシミド、フェントラミンメシレート、フェニルブタゾン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、フェニルトロキサミン (phenyl tolloxamine)、フェニトイン、ピロカルピン、ピンドロール、パイパーアセタジン (piperacetazine)、ピロキシカム (piroxicum)、ポリキサマー (poloxamer)、ポリカーボフィル-カルシウム (polycarbophil-calcium)、ポリチアジド、カリウム補強剤、プラバスタチン、プラゾシン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プリミドン、プロベネシド、プロブコール、プロカインアミド、プロカルバジン、プロクロルペラジン、プロシクリジン、プロゲステロン、プロマジン、プロメタジン、プロパンテリン、プロボフォール (propofol)、プロボキシフェン、プロプラノロール、プロテイン及びプロテインフラグメント、プルゼパム (pruzepa



m)、プソイドエフェドリン、プソラレン (psoralens)、オオバコ、ピラジナミド、ピロドスチグミン、ピロドキシン (pyradoxine)、ピリラミン、ピルビニウム、キナプリル (quinapril)、キネストロール、キネタゾン、キニジン、キニン、ラベプラゾル (rabeprazole)、ラミプリル (ramipril)、ラニチジン、ジャボクアルカロイド、リボフラビン、リボ核酸、リファンピシン、リスペリドン (risperidone)、リトドリン、サリチレート、サルメテロール (salmeterol)、サンノシド (sannosides) a&b、スコポラミン、セコバルビタール、センナ、セロトニン、セルトラリン (sertraline)、シルデナフィルシトレート (sildenafil citrate)、シメチコン、シンバスタチン (simvastatin)、炭酸水素ナトリウム、りん酸ナトリウム、弗化ナトリウム、硝酸ナトリウム、スピロノラクトン、スクルルフェート (sucrulfate)、スルファシチン (sulfacytine)、スルファメトキサゾール、スルファサラジン、スルフィンピラゾン、スルフィソキサゾール、スリンダク、スマトリプタン (sumatriptan)、タルブタール、タモキシフェン、タマゼパム、テノキシカム (tenoxicam)、テラゾシン、テルビナフィン (terbinafine)、テルブタリン、テルコンザオール (terconazole)、テルフェナジン (terfenadine)、テルフィンハイドレート、テトラサイクリン、テストステロン及びその類似物、チアベンダゾール、チアミン、チオリダジン、チオチキセン、トンゾニウムブロマイド、チログロブリン、甲状腺製剤、チロキシン、チボロン (tibolone)、チカルシリン、チモロール、チオコナゾール、トブラマイシン、トカイニド、トルナフテート、トラザミド、トルブタミド、トルメチン、トラマドール、トラゾドン、トレチノイン (tretinoin)、トリアムシノロン、トリアムテリン、トリアゾラム、トリクロルメチアジド、三環系抗うつ薬、トリヘキセチル、トリフルオペラジン、トリフルプロマジン、トリヘキシフェニジル、トリメプラジン、トリメトベンザミン、トリメトプリム、トリミプラミン、トリプクレナミン (tripclennamine)、トリプロリジン、トログリタゾン、トロラミンサリチレート、腫瘍壊死因子、バラシクロビル、バルプロ酸、バルサルタン、ベンラファキシン (venlafaxine)、ベラパミル、ビタミンA、ビタミンB-12、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ボルタリン、ワルファリンナトリウム、キササンチン、ジドブジン、ゾピクロン (zopiclone)、及びゾルピデム (zolpidem) を含むが、それに限定されない。一つまたはそれ以上の活性成分は、送達のため同じ製剤で使用されうる。活性成分は、専ら活性

薬物分子として役割を果たしてもよいし、また、それは血管拡張剤または浸透剤としての役割を果たしてもよく、そこでは、活性薬物分子は薬物送達複合体において両方の機能を発揮する。

【0016】薬物送達複合体は、部分的に、種々の成分の溶解性を予め定めることによって作られる。例えば、使用される活性薬物分子または分子群がアルコール、水、または油 (脂質) に可溶であるならば、その分子または分子群は、適当な各々の溶媒で溶解される。同様に、使用される血管拡張剤がアルコール、水、または油に可溶であるならば、それは、活性薬物分子 (群) を溶解するために使用される溶媒と同じかまたは異なりうる適当な溶媒で溶解される。適当なアルコール溶媒は、イソプロパノール、エタノール、メタノール、またはそれらの混合物を含むが、それに限定されない。適当な油溶媒 (oil solvents) は、オリーブ油、ピーナッツ油、ダイズ油、モノイ油、マカダミア油、及びサンフラワー油のような植物油、グリセリン、セチルアルコール、及びプロピレングリコールを含むが、それに限定されない。使用される溶媒の量は、約1重量%から約60重量%の範囲をとりうる。次いで、両者は混ぜ合わせられ、それから、好ましくは脂質ベース (lipid-based) である浸透促進剤が混合物へ付加される (浸透促進剤は可溶であっても、可溶でなくてもよい)。複合体成分群の付加の順序は、所望の配合次第で変えてもよい。例えば、水可溶相は、油層と混ぜ合わせられてエマルジョンとし、それからアルコール相が水-油相へと付加されてもよい。

【0017】活性成分 (群) と血管拡張剤の両方が同じ溶媒に可溶である必要はない。例えば、アルコールに可溶である活性成分が使用される場合に、水に可溶である血管拡張剤が使用されうる。各々が、各々にとって可溶である溶媒に溶解され、それから混ぜ合わせられる。同様に、活性成分が水に可溶であり、血管拡張剤がアルコールに可溶である場合に、やはり、各々が、各々にとって可溶である溶媒に溶解され、それから混ぜ合わせられる。それから浸透促進剤が付加される。所望であれば、送達効率の最大化または他の効果を達成するために、他の成分が混合物に付加されてもよい。

【0018】種々の成分の付加の順序は、各々の異なった配合及び送達の目的ごとに可変でありうる。浸透促進剤と溶媒の混合物は、水及び水可溶成分へ加えられ (逆もありうる)、得られる混合物へアルコール可溶成分が加えられてもよい (逆もありうる)。

【0019】ここで解説された送達複合体は、いかなるパッチ様の機器 (patch-like device) も使うことなしに、効率的に薬物分子を輸送するけれども、ある例ではパッチが望ましいかもしれない。送達効率を促進または送達の動力学または力学を変更するために、送達複合体の一つまたはそれ以上の成分、ま

たは成分が全部揃った送達複合体を前もって含浸させたパッチは、ある活性薬物の送達にとって好ましいかもしれない。もし、パッチが本発明の送達複合体と併せて使用されるならば、好ましくはパッチは、中へ複合体成分群または複合体が配置されまたは一体化される非通気性層である。適当な非通気性層は、プラスチック、ポリエチレン、ポリビニルクロライド、ワックス紙、ホイル、ラテックスなど、及びそれらの組み合わせのシートを含む。特定の活性成分（群）または他の送達システムの成分群に対して有害でなく、かつ皮膚に対していかなる障害も引き起こさないような、いかなる非通気性物質（そのメンブラン（membrane）を通してガス交換が不可能な物質として定義される）も使用可能であることは、当分野における当業者に理解されるだろう。パッチ様の機器は、薬物送達部位における微細環境（microenvironment）を作り、かつ制御するよう機能して、皮膚を通して及び体液の中への薬物の送達を容易にするかもしれない。経皮的な薬物送達に対して有害でありえ、及び、送達システムがパッチ様の機器と結びつきまたはパッチ様の機器によって適用されるときに強調されるかもしれない環境的条件は、低温、加熱、過剰湿度、乾燥肌または湿気のない条件を含む。パッチ様の機器は、もしかすると、薬物送達部位での経皮的な薬物輸送の最適化のためのより安定でより好ましい条件（例えば、温度、湿度、皮膚の毛穴サイズ、増大された局所の血流）を維持するかもしれない。パッチ様の機器は、貼付剤または留め具を備えた包帯のような何らかの適当な手段によって皮膚に固定されうる。好ましい実施\*

\*形態においては貼付剤は使用されず、代わりに、以下に詳述するように、圧縮（compression）が使用される。

#### 【0020】配合例1

別個に、プロピレングリコールと水が混ぜ合わせられ、それからオリーブ油と混ぜられる。エタノール、メントール、及びロラタジン（Loratadine）が混ぜ合わせられ、水／プロピレングリコール／オリーブオイル混合物へ加えられる。最終的な配合物中の各成分の量は以下の通りである：

オリーブ油 9%  
 プロピレングリコール 2.5%  
 水 38.5%  
 エタノール 30%  
 メントール 10%  
 ロラタジン（Loratadine） 10%

#### 【0021】配合例2

プロピレングリコールと水は混ぜ合わせられ、それからオレイン酸と混合される。その混合物に対して、イソプロパノール、メントール、及びケトプロフェンの混合物が付加される。最終的な配合物中の各成分の量は以下の通りである：

オレイン酸 15%  
 プロピレングリコール 5%  
 水 20%  
 イソプロパノール 30%  
 メントール 10%  
 ケトプロフェン 20%

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A61P 43/00

識別記号

113

FI

A61P 43/00

ターマコード（参考）

113

Fターム（参考） 4C076 AA72 BB31 CC03 CC04 DD37  
 DD38 EE53  
 4C086 BC21 GA04 GA07 MA32 MA63  
 NA11 ZB11 ZC45